

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>  
 G 0 1 N 21/35  
 A 6 1 B 5/14  
 G 0 1 N 33/483  
 33/49

識別記号

3 1 0

F I

G 0 1 N 21/35

Z

A 6 1 B 5/14

3 1 0

G 0 1 N 33/483

C

33/49

Z

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 36 頁)

(21) 出願番号 特願平9-527783  
 (86) (22) 出願日 平成9年(1997) 1月31日  
 (85) 翻訳文提出日 平成10年(1998) 7月31日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 97/01369  
 (87) 国際公開番号 WO 97/28437  
 (87) 国際公開日 平成9年(1997) 8月7日  
 (31) 優先権主張番号 08/597, 480  
 (32) 優先日 1996年2月2日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 インストゥルメンテーション メトリック  
 ス, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 アリゾナ 85284, テン  
 プ, テクノロジー サークル 2085, スイ  
 ート 102

(72) 発明者 マリン, ステファン エフ.  
 アメリカ合衆国 アリゾナ 85048, フェ  
 ニックス, エス. フォース ストリート  
 16228

(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非侵襲性赤外分光法における多重スペクトル分析のための方法および装置

## (57) 【要約】

近赤外領域および中間赤外領域での多重スペクトル分析を用いてサンプル中に存在する分析物濃度を決定する方法および装置が記載される。約1100~5000nmの範囲における、複数の、異なる、非重複の波長領域を含む入射光が、サンプルをスキャンするために使用される。サンプルから出現する拡散的反射光が検出され、そして分析物濃度を示唆する値が、ケモメトリックス技術の適用により得られる。波長のそれぞれの非重複領域から得られる情報は、バックグラウンド干渉を除くために、相互相関され得る。

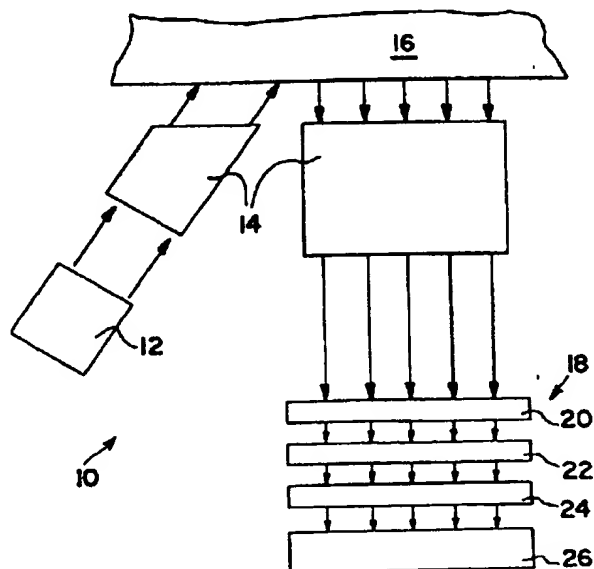


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

1. 身体組織サンプル中の血中有機分析物濃度を決定する方法であって、以下の工程を包含する方法：

(a) 赤外スペクトルの範囲内の、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域を選択する工程であって、ここで、該スペクトル領域が波長領域を包含し、そして各々のスペクトル領域の少なくとも一部が該分析物濃度と高い相関性を有する、工程；

(b) 各スペクトル領域における波長を有する光を用いて該サンプルを照射し、各スペクトル領域における、該サンプルとの接触により改変された放射光を得る工程；

(c) 該改変された放射光を光学的にろ過し、各スペクトル領域由来の放射光の一部を単離または強調する工程；

(d) 光学的にろ過された放射光の強度を、検出器手段を用いて集めそして測定する工程；

(e) 該光学的にろ過された放射光に、数学的モデルを適用することにより、該分析物濃度を示唆する値を得る工程。

2. 工程(c)が、各スペクトル領域由来の別々の波長を選択的に通し得る吸収特性を有する光学フィルター手段に、前記改変された放射光を通す工程を包含し、ここで、該別々の波長が、前記分析物濃度と特異的に相関する、請求項1に記載の方法。

3. 前記光学フィルター手段の前記吸収特性が、ケモメトリックス技術を用いて得られる、請求項2に記載の方法。

4. 前記検出器手段が、複数の検出器を包含する、請求項1に記載の方法。

5. 前記複数の検出器が、セレン化鉛(PbSe)検出器を包含する、請求項4に記載の方法。

6. 身体組織サンプル中の血中有機分析物濃度を決定する方法であって、以下の工程を包含する方法：

(a) 赤外スペクトルの範囲内の、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域

を選択する工程であって、ここで、該スペクトル領域が波長領域を包含し、そして各々のスペクトル領域の少なくとも一部が該分析物濃度と高い相関性を有する、工程；

(b) 各スペクトル領域における波長を有する入射光を用いて該サンプルを照射し、該サンプルとの接触により減衰された放射光と、該サンプルとの接触により減衰されない放射光とを得る工程であって、ここで、該減衰された放射光が各スペクトルの領域内に含まれる、工程；

(c) 該減衰された放射光を集める工程；

(d) 該集められた減衰された放射光の強度を、各々の該スペクトル領域中の予め決定された波長にて測定する工程；および

(e) 工程(d)にて得られる該強度の測定を相関させて、該分析物濃度を示唆する値を得る工程。

7. 前記スペクトル領域が、合わせて、約1100nm～5000nmの範囲の波長を包含する、請求項1または6に記載の方法。

8. 前記赤外スペクトルが、約1100～1350nmの範囲の波長の第1スペクトル領域、約1550～1850nmの範囲の波長の第2スペクトル領域、および約2000～3500nmの範囲の波長の第3スペクトル領域を含む、請求項1または6に記載の方法。

9. 前記血中有機分析物が、グルコース、尿素(BUN)、脂質、ビリルビン、およびエチルアルコールからなる群から選択される、請求項1または6に記載の方法。

10. 前記血中分析物がグルコースである、請求項9に記載の方法。

11. 前記減衰されない放射光の前記強度を集めそして測定する工程をさらに包含し、ここで、該減衰されない放射光が、前記第1スペクトル領域由来でありかつ約1320～1340nmの範囲の波長を含む、請求項6に記載の方法。

12. 前記減衰されない放射光の測定において得られる値を使用して、工程(b)において使用された前記入射光の強度を見積もる、請求項11に記載の方法。

13. 前記減衰された放射光が、高度に減衰された放射光を包含する、請求項6に記載の方法。

14. 前記高度に減衰された放射光の前記強度を集めそして測定する工程をさらに包含する、請求項13に記載の方法。

15. 前記高度に減衰された放射光が、水の赤外吸収におけるピークに対応する波長のバンドを含む、請求項14に記載の方法。

16. 身体組織サンプル中の血中有機分析物濃度を決定するための装置であって、以下を備える装置：

(a) 該サンプルを入射光で照射するための手段であって、該入射光が、赤外スペクトル領域内の、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域を含む、手段；

(b) 該サンプルから出現する反射光を集め、そして該反射光をビーム経路に向けるための手段；

(c) 該ビーム経路に配置される調整可能なフィルター手段であって、ここで、該調整可能なフィルター手段が、該ビーム経路における放射光の強度を減衰する、手段；

(d) 該調整可能なフィルター手段から出現する、減衰された放射光を受容し

得、そしてそこから別々の波長を選択的に通過し得る、主要分析物フィルター手段であって、ここで、該別々の波長が、該分析物濃度と特異的に相関する、手段；

(e) 該主要分析物フィルター手段から出現する該別々の波長を受容し得、そして該波長の強度を減衰し得る、第2フィルター手段；

(f) 該第2フィルター手段から出現する減衰された波長を受容するための検出手段；および

(g) 該検出波長を、該波長の強度を表示するシグナルに変換するため手段。

17. 前記調節可能なフィルター手段が、フィルター系における相関フィルターと協同的に使用されるニュートラルフィルターを備える、請求項16に記載の装置。

18. 前記第2フィルター手段が、フィルター系における相関フィルターと協同的に使用されるニュートラルフィルターを備える、請求項16に記載の装置。

19. 前記第2フィルター手段により生じる前記減衰が、重み係数を用いて規格

化される、請求項18に記載の装置。

20. 前記重み係数がケモメトリック技術を用いて得られる、請求項19に記載の装置。

21. 前記重み係数が、前記分析物の吸収スペクトルの回転主成分分析を用いて得られる、請求項20に記載の装置。

22. 前記検出器手段が、セレン化鉛 (PbSe) 検出器を包含する、請求項16に記載の装置。

23. 身体組織サンプル中の血中有機分析物濃度を決定するための装置であって、

以下を備える装置：

(a) 該サンプルを入射光で照射するための手段であって、該入射光が、赤外スペクトル領域内の、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域を含む、手段；

(b) 該サンプルから出現する反射光を集め、そして該反射光をビーム経路に向けるための手段；

(c) 該ビーム経路に配置されるフィルター手段であって、該フィルター手段が、該サンプルから出現する反射光由来の少なくとも1の波長にて選択的に通過するように設計された複数のセクションを備える、手段；

(d) 前記フィルター手段から出現する各波長が別々の検出器によって検出されるように配置された複数の検出器；および

(e) 該検出波長を、該波長の強度を表示するシグナルに変換するための手段。

24. 前記フィルター手段が2ステージフィルターを備え、該2ステージフィルターは、前記サンプルから出現する前記反射光由来の少なくとも1の波長を選択的に通すように設計された複数のセクションを有する第1ステージと、該第1ステージに隣接するように配置されかつ該フィルター手段の該第1ステージから出現するそれぞれ選択的に通過した波長の強度を減衰し得る第2ステージとを有する、請求項23に記載の装置。

25. 前記2ステージフィルター手段の前記第2ステージが、ニュートラルフィ

ルターである、請求項24に記載の装置。

26. 前記フィルター手段が、複数の別々のフィルター要素を含む、請求項23に記載の装置。

27. 少なくとも1の別々のフィルター要素が、通過した波長と前記分析物濃度との強調された相関を得るために選択された吸収特性を有する、請求項26に記載の装置。

28. 前記複数の検出器が、セレン化鉛 (PbSe) 検出器を包含する、請求項23に記載の装置。

29. 前記フィルター手段が、約1300~1360nmの範囲の波長の第1スペクトル分析領域由来の少なくとも1の波長を通すように設計される第1セクションと、約1670~1690nmの範囲の波長の第2スペクトル分析領域由来の少なくとも1の波長を通す様に設計される第2セクションと、約1930~1950nmの範囲の波長の第3スペクトル分析領域由来の少なくとも1の波長を通すように設計される第3セクションと、約2120~2280nmの範囲の波長の第3スペクトル分析領域由来の少なくとも1の波長を通すように設計される第4セクションとを有する、請求項23に記載の装置。

30. 身体組織サンプル中の血中有機分析物濃度を決定するための装置であって、以下を備える装置：

(a) 該サンプルを入射光で照射するための手段であって、該入射光が、赤外スペクトル領域内の、複数の、異なる、非重複のスペクトル領域を含む、手段；

(b) 該サンプルから出現する反射光を集め、そして該反射光をビーム経路に向けるための手段；

(c) 該ビーム経路に配置される回折格子手段であって、ここで、該回折格子手段は、該サンプルから出現する放射光を反射し得、そしてそこから別々の波長を選択的に通過し、ここで、該別々の波長が、該分析物濃度と特異的に相関する、手段；

(d) 該回折格子手段から出現する該通過波長を受容するための線形検出器アレイ；および

(g) 該検出波長を、該波長の強度を表示するシグナルに変換するため手段。

31. 前記線形検出器アレイが、セレン化鉛 (PbSe) 線形検出器アレイを包含する、請求項30に記載の装置。

**【発明の詳細な説明】**

非侵襲性赤外分光法における多重スペクトル分析のための方法および装置

**技術分野：**

本発明は、多重スペクトル分析を用いてサンプル中の標的分析物の濃度を決定するための方法および装置に関する。本発明は、広範囲の化学分析物（特に、血液分析物の非侵襲的分光光度（spectrophotometric）分析）における適用を見出す。

**発明の背景：**

種々の血液構成成分の濃度の測定は、ヒト被験体における病状および疾患の診断および処置における広範な種々の手順における用途を見出す。1つの重要な用途は、血糖の測定である。詳細には、血糖濃度は、糖尿病に罹患する人において定期的にモニターされるべきであり、およびインシュリン依存糖尿病またはI型糖尿病に関しては、1日数回、血糖をモニターすることがしばしば必要であり、また望ましい。さらに、血中コレステロール濃度の測定により、冠動脈疾患に罹患する人の処置または予防に関する重要な情報が得られ、そしてビリルビンおよびアルコールのような他の血中有機分析物（organic blood analyte）の測定は種々の診断に関して重要である。

最も正確であり、かつ広く実施される血中分析物濃度を得る方法は、患者からの血液採取を伴い、この血液は、次いで、高精度かつ感受性のアッセイ技術を用いる実験室においてか、またはより精度の劣る自己試験方法の使用によるかのいずれかで分析される。特に、従来の血糖モニタリング方法は、各試験のために血液サンプルを抜き取り（例えば、指先の切開により）、そしてグルコメーター（glucometer）（グルコース濃度を読む分光器）または比色校正方法を用いてグルコースレベルを読むことを糖尿病患者（diabetic）に要求する。このような侵襲的な血液採取は、糖尿病患者に痛みとうんざりする負担とを生じ、そして、特に、必要とされる試験頻度を考慮すると、糖尿病患者を感染の可能性に曝す。こ

れらの考慮は、糖尿病患者によるモニタープロセスの低減を導き得る。

従って、血中分析物濃度（特に、糖尿病患者による血糖モニターに関して）を



非侵襲的に測定するための単純かつ正確な方法およびデバイスに関して、当該技術分野において認識される必要性が存在する。問題への1つのアプローチは、近赤外 (near-IR、すなわち「NIR」) 分析についての従来方法の使用を伴い、ここで、1以上の特定の波長での吸収測定が、分析物に特有な情報を所定のサンプルから導き出すために使用される。

液体サンプルの近赤外吸収スペクトルは、そのサンプルの種々の有機構成成分に関する多量の情報を含む。具体的には、有機分子構造 (例えば、炭素-炭素、炭素-水素、炭素-窒素、および窒素-水素化学結合) に関連する振動、回転および伸縮エネルギーにより、近赤外領域 (この領域は検出可能であり、そのサンプル中に存在する種々の有機構成成分の濃度に関し得る) での摂動を生じる。しかし、複合サンプルマトリックスに関して、近赤外スペクトルはまた、分析物間の構造の類似性、分析濃度の相対的レベルをある程度原因とする検出可能な量の干渉を含み、これは、分析物と、特定の系に固有の電気的および化学的「ノイズ」の大きさとの間の関係を干渉する。このような干渉は、近赤外分光法を用いて得られる、液体サンプル分析物の濃度を決定するための測定の効率および精度を減じる。しかし、多くの近赤外デバイスおよび方法が記載されており、非侵襲性血中分析物の決定が提供されている。

米国特許第5,360,004号 (Purdyら) は、血中分析物濃度を決定するための方法および装置を記載し、ここでは、身体部分が、2以上の異なるバンドの連続波長入射光を含む放射光で照射される。Purdyらは、水についてのNIR吸収スペクトルにおける2つのピーク (約1440および1935nmに生じる) での放射光を特異的に遮断するためのろ過技術を強調する。このような選択的な遮断は、照射される身体部分における水による放射光の吸収が原因であり得る加熱効果を避けるために行われる。

対照的に、米国特許第5,267,152号 (Yangら) は、非侵襲性デバイス、およびNIR水吸収ピーク (例えば、「水透過ウィンドウ (water transmission window)」 (これは、1300~1900nmの波長を含む)) を含むIRスペクトル部分のみを

使用して血糖濃度を測定する方法を記載する。任意に制御された光が、組織供給

源に向けられ、次いで、積分球により集められる。集められた光は分析され、保存された参照校正曲線を用いて血糖濃度が計算される。

デバイスはまた、複合サンプル中の分析物濃度の決定における使用についても記載されている。

例えば、米国特許第5,242,602号(Richardsonら)は、水性系を分析して複数の活性または不活性な水処理成分を検出する方法を記載する。この方法は、200~2500nmの範囲にわたる、成分の吸収または発光スペクトルの決定、および得られたスペクトルデータのセグメントを抽出し、複数の性能指標(performance indicator)を定量するためのケモメトリックスアルゴリズムの適用を伴う。

米国特許第5,252,829号(Nygaardら)は、赤外減衰測定技術(infrared attenuation measuring technique)を用いるミルクサンプル中の尿素濃度を測定するための方法および装置を記載する。部分最小二乗アルゴリズム、主成分回帰、多重線形回帰、または人工神経ネットワーク学習(artificial neural network learning)を用いて公知の成分のスペクトルの寄与を決定するために、多変数技術が行われる。校正は、目的の分析物シグナルを遮断する成分の寄与を説明することによって行われる。従って、Nygaardらは、より正確な測定を得るために、赤外減衰による複数の分析物の測定技術およびバックグラウンド分析物の影響を補償する技術を記載する。

米国特許第4,306,152号(Rossら)は、濁ったサンプルまたは他の方法では分析困難な液体サンプルにおける測定精度でバックグラウンド吸収(すなわち、流体サンプルの全レベル光学的吸収またはベースレベル光学的吸収)の効果を最小にするように設計された光学的流体分析器を記載する。この装置は、目的のサンプル成分の特徴的な光学的吸収での光学的シグナル、およびおよそのバックグラウンド吸収に対して選択された波長での別のシグナルを測定し、次いで、引き算して分析物依存シグナルのバックグラウンド成分を減じる。

上記方法およびデバイスを用いて得られた情報の精度は、バックグラウンド(すなわち、非分析物、サンプル構成成分(これもまた、近赤外領域に吸収スペクトルを有する))により生じるスペクトルの干渉により制限される。適切なレ

ベルのバックグラウンドノイズは、特に非常に微量の分析物が存在する場合に、固有のシステム制限を象徴する。この制限を考慮すると、シグナル対ノイズ比を改善するための試みが行われている（例えば、水の吸収ピークを避けて増大した放射光強度の使用を可能にすることにより、分析されるべきスペクトル情報量を減じることにより、またはバックグラウンド吸収の近似に基づく引き算または補償技術の使用により）。このような技術はいくつかの改善を提供するが、液体マトリックス中の分析物濃度を（特に、血糖モニタリングに関して）より高精度に決定し得る方法および装置の必要性が依然存在する。

#### 発明の開示：

従って、本発明の第1の目的は、種々のバックグラウンドマトリックスを有し、そしてさらに実質的な成分干渉をおそらく有するサンプル中に存在する分析物の濃度を決定する方法を提供することにより、当該技術分野における上記必要性に取り組むことである。本方法は、サンプル中に存在する種々の成分間の構造の類似性、分析物濃度の相対的強度、ならびに種々のサンプル成分および計器変動により与えられるスペクトルの干渉によるものである。

本方法は、概して以下を包含する：（1）近赤外領域における、いくつかの異なる非重複の波長領域を同定する工程であって、これらの波長領域は、分析物濃度と高い相関性を有する；（2）これらの領域を含む入射光でサンプルを照射し、サンプル構成成分との相互作用によりスペクトル的に減衰される放射光を得る工程；（3）スペクトル的に減衰された放射光を検出する工程；（4）非重複の波長領域における波長にて、スペクトル的に減衰された放射光の強度を測定する工程；および（5）該測定を相関させて、分析物の濃度を示唆する値を得る工程。

本発明の1つの局面では、近赤外領域および中間赤外領域の両方に由来するスペクトルデータを分析して、分析物に特有な情報を得る方法が提供される。従って、この方法は、近赤外および中間赤外領域（一般的には、約1100～5000nmの範囲であり、これは、選択された分析物濃度と実質的に相関するか、または測定および計器パラメーターに関する情報を提供する）における、いくつかの、異なる、非重複の波長領域の同定を包含する。

本発明の別の局面では、概して以下を包含する方法が提供される：（１）近赤外領域における、いくつかの、異なる、非重複の波長領域を選択する工程であって、ここで、該波長は、分析物の濃度と高い相関性を有する；（２）選択されたスペクトル領域を含む赤外光を用いてサンプルを照射し、スペクトルの的に改変された放射光を得る工程；（３）スペクトルの的に改変された放射光を光学的にろ過し、各非重複領域由来の放射光の一部を単離または強調する工程；（４）光学的にろ過された放射光の強度を、検出器を用いて集めそして測定する工程；および（５）光学的にろ過された放射光に、規定の数学的モデルを適用することにより、分析物濃度を示唆する値を得る工程。

本発明の目的はまた、種々のバックグラウンドマトリックスおよび実質的な成分干渉を有するサンプル中に存在する分析物濃度を決定するための分光光度装置を提供することである。この装置は、サンプルからの反射し減衰された放射光を集めそして測定し得る検出器の配置を包含するように設計される。この装置は、多重スペクトル分析において、分析物に特異的なシグナルおよび計器バックグラウンドノイズに関連しスペクトル情報を干渉するシグナルを得るために使用される。ケモメトリックス技術は、分析物に特異的な情報と分析物濃度との相関性を強調し得るフィルター要素を設計するため、および分析物濃度値を決定し得るシステムアルゴリズムを得るために使用される。本発明の１つの局面では、分析物に特異的なスペクトル情報（これは、数百までのデータポイントまたは波長を同時に分析し得る線形検出器アレイにより検出される）を得るために、回折格子システムが使用される。

#### 図面の簡単な説明：

図１は、本発明に従って構築された、近赤外領域および中間赤外領域の両方の波長を分析し得る検出器の線形アレイを有する装置の概略図である。

図２は、本発明に従って構築された別の装置の概略図である。

図３は、インビボグルコース耐性研究において取り込まれた時間依存性スキャンを例示するグラフである。

図４は、本発明の方法を用いて行われた血糖濃度の非侵襲的決定により得られ

た結果からのグラフを示す。

#### 発明を実施するための方法

本発明を詳細に記述する前に、本発明が、変化し得るものとして記載されたデバイスまたは方法の特定の構成部品に限定されないことが理解されるべきである。本明細書中で使用される用語は特定の実施態様のみを記述する目的であり、そして制限されることを意図しないこともまた理解されるべきである。明細書および添付の請求の範囲において用いられる場合、文脈が明らかに他を指示しなければ、単数形「a」、「an」、および「the」は複数の言及を含むことが注意されるべきである。それゆえ、例えば、「分析物」の言及は分析物の混合物を含み、「光学変換セル」の言及は2つ以上の光学変換セルを含み、「放射光を反射的に透過するための手段」は2つ以上のこのような手段を含み、「波長」は2つ以上の波長を含み、「ケモメトリックスアルゴリズム」は2つ以上のアルゴリズムを含むなどである。

本明細書中および以下の請求の範囲において、言及は以下の意味を有するように定義されるべき多数の用語になされる：

「ケモメトリックス」は、化学分析の適用における数学的、統計的およびパターン認識技術の適用をいう。例えば、Brownら(1990)Anal.Chem. 62:84-101を参照のこと。ケモメトリックスは、高度なシグナルプロセッシングおよび校正技術を使用する非侵襲性の診断用機器の開発および使用の文脈において本明細書中で実行される。シグナルプロセッシングは、分析的シグナルにおける物理的に有意な情報のアクセス性能を改良するために使用される。シグナルプロセッシング技術の例として、フーリエ変換、第1および第2の導関数、およびデジタルまたは適応ろ過が挙げられる。

ケモメトリックスの文脈において、「校正」とは、数量化の目的のためにデータ測定を化学的濃度に関係づけるプロセスをいう。特に、ケモメトリックス方法を用いる統計的校正は、複雑なデータセットからの特定の情報を取り出すために使用され得る。このような校正の方法として、線形回帰、多重線形回帰、部分線形回帰、および主成分分析が挙げられる。他の適用において、校正は人工神経ネ

ットワーク、遺伝子学的アルゴリズムおよび回転主成分分析を用いて実行され得る。

複雑な化学的マトリックスにおける1つ以上の成分に関する情報を検出する計測は、1つ以上の化学的成分に関して特定する情報を明らかにするために、分析アルゴリズム（例えば、ケモメトリックスを用いて誘導されたもの）を頼りにするべきである。ケモメトリックス技術を使用して、未知の値を校正された基準値およびデータベースと比較し、高度な形式のクラスタ分析を提供しそして未知のサンプルから統計的および数学的モデルにおける情報として使用され得る特徴を取り出し得る。

「主成分分析」（PCA）は、ケモメトリックス的技術の複雑なマトリックスにおける化学分析物の分光学的測定への適用において実行され得るデータ縮小方法の1つである。PCAは、別の成分からある成分を識別する情報を保持する間、大量の相互関係のある変数の次元の数を縮小するために使用される。この縮小は、相互関係のある変数のオリジナルセット（例えば、吸収スペクトル）の、オリジナルセットにおけるほとんどの情報を表す、関連のない主成分（PC）変数の実質的により小さなセットへの固有ベクトル変換を用いて実行される。変数の新規のセットは、第1のPCがオリジナル変数のすべてにおいて存在するほとんどの変数を保持しないように並べられる。例えば、Jolliffe, L.T., *Principal Component Analysis*, Springer-Verlag, New York(1986)を参照のこと。より詳細には、各PCは、オリジナルの測定変数すべての線形組み合わせである。第1のPCは、観察された変数の最も大きな分散方向のベクトルである。次のPCは、測定データの最も大きな変化を表すように、そして前に計算されたPCに直交するように、選択される。それゆえ、PCは、重要性の降下順に配置される。

用語「重み定数」は、部分最小二乗回帰および／または主成分回帰の波長係数、あるいは未知のサンプルに関して値（例えば、分析物濃度）を計算するために使用され得る任意の統計的校正から得られた任意の定数を含む。「波長重み係数」は、スペクトルデータからの波長特異的情報を強調し得る光学フィルター手段の構成において使用される重み定数の実施態様である。波長特異的情報は、分析を受けるサンプルに関連する所望の値（例えば、分析物濃度）を決定するために

使

用され得る。波長重み係数は、特定のフィルター密度（例えば、中性または波長特異的）、フィルター厚みなどとして具体化され得、このようなパラメータは上記の統計的校正技術を用いて決定される。

波長重み係数を具体化する光学フィルター手段は、選択された分析物濃度との高い相関を有する波長を選択的に強調するために使用される。「高い相関」または「密接な相関」は、特定波長における吸収スペクトルと特定の分析物濃度との間の定量的関係のことをいう。ここで、2つの変数は0.9以上の相関係数( $r$ )を有する。

「ニュートラルフィルター」とは、平らな吸収スペクトルを有する標準光学フィルター手段のことをいう。ニュートラルフィルターは、フィルター系における相関フィルターと共に使用され得、重み係数を提供し、選択された波長における分析物による吸光度を減衰し、そしてさらにこの系によって提供された相関の精度を改良する。ニュートラルフィルターは、目的の範囲のすべての波長において等しく放射光を減衰するのに十分な吸収スペクトルを有し得る。

本明細書中において使用されるように、「水性媒体」は、水を含有する任意の組成物を包含する。一般に、本明細書中の水性媒体は、主成分として水を含む（すなわち、水が少なくとも約50vol.%の量で存在する）。このような水性媒体は、例えば、哺乳動物組織を含む。

用語「血中分析物」とは、近IRの範囲を吸収する血液成分のことをいい、その測定方法は、患者のモニタリングまたはヘルスケアの提供において有用である。

本明細書中において使用されるように、用語「近赤外線」または「近IR」は、約660nm～3500nmの範囲のスペクトルにおける放射光を含むが、代表的に約1050nm～2850nmの範囲において、そしてより代表的には約1100～約2500nmの範囲においてである。

用語「中間赤外(mid-infrared)」または「中間IR」は、約3501nm～約6000nmの範囲のスペクトルにおける放射光を含む。

用語「バックグラウンド吸収」は、分析されるべき水性サンプルの光学的吸収

の全体またはベースレベルをいい、選択された成分の吸収は、1つ以上の特徴的波長で、ここから選択された成分の濃度を示す程度までそれる。バックグラウン

ド吸収のレベルが、多数の干渉成分が見出される複合水性媒体中のように、選択された成分の特徴的吸収に関して高い場合、目的の成分の特徴的波長における吸収のわずかな変化の大きさの正確な測定は、本明細書中に記載されたケモメトリックス技術の適用を必要とする。このことは特に、目的の成分の全体濃度が水性媒体に比べて低い適用（例えば、血中分析物の測定において）においてそのようなものである。

#### 一般的方法

分光光度法が、近赤外放射光および中間赤外放射光を用いる液体サンプル中の分析物の濃度の決定において提供される。先行技術に対して、本方法は、高度の精度で分析物濃度を決定するために使用され得る測定のセットを得るために、近赤外範囲に含まれるすべてのスペクトル情報を使用する。

本方法は以下の工程を含む：（１）近赤外領域（一般に1100～3000nmにわたる）、または近赤外領域から中間赤外領域（一般に3501～5000nmにわたる）における波長のいくつかの異なる非重複領域を選択する工程であって、ここで各領域はスペクトル領域を定義する、工程、（２）選択されたスペクトル領域を含む赤外光を用いてサンプルを照射し、減衰されたスペクトル的に改変された放射光を得る工程、（３）スペクトル的に減衰された放射光の強度を、選択されたスペクトル領域のそれぞれに含まれる1つ以上の波長で収集しかつ測定する工程、および（４）それぞれの測定を相関させ、分析物濃度の示す値を得る工程。

この方法を用いて得られたスペクトル情報は、数学的変換の組み合わせに供され、正確な分析物濃度値に達し得る。例えば、標準統計的技術（例えば、部分最小二乗（PLS）分析、または主成分回帰（PCR）分析）が特異的波長での放射光の吸光度を分析物構造および濃度に相関させるために使用され得る。PLS技術は、例えば、Geladiら(1986) *Analytica Chimica Acta* 185:1-17に記載されている。PCR技術の記載に関して、Jolliffe, L.T., *Principal Component Analysis*, Springer-Verlag, New York(1986)が参考とされ得る。



従って、身体組織サンプルからの血中分析物濃度の決定における1つの方法は、一般に約1100~3500nmの範囲の近赤外波長の3つの非重複領域の選択を含む。

必

ずしもそうではないが、好ましくは、第1の領域は1100~1350nmの範囲内であり、第2の領域は1430~1450nmまたは1930~1959nmの範囲内であり、および第3の領域は2000~2500nmの範囲内であり、ここで、各領域は「スペクトル領域」を定義する。第1の領域は、タンパク質および他の細胞成分が優位なスペクトル活性を示す波長を含み、第2の領域は水の吸収スペクトルによって支配され、そして第3の領域は有機分析物分子が顕著なスペクトル活性を示す波長を含む。これらの成分はまた、それらが優位種でないそれらの領域における吸収スペクトルに寄与する。従って、各領域から得られるスペクトルの減衰された放射光は、統計的方法を用いて減少されなければならない大量の相互関連情報を含み、分析物特異的情報を得る。

本発明はまた、シグナルプロセシングの使用を含み、分析的シグナルにおける物理的に有意な情報のアクセス性能を改良する。それゆえ、特定の波長において得られたシグナルの強度値がプロセスされ、機器ノイズの影響を減少させ得る。次いで、プロセスされたシグナルは公知の統計的技術を用いる多変量の分析に供される。

データ縮小のPCA方法は、本発明の実施において使用される1つの好ましい方法であり、別の成分からある成分を識別する情報を保持する間、大量の相互関連のある変数の次元の数を減少する。データ縮小は、相互関連変数のオリジナルセット（例えば、吸収スペクトル）の、オリジナルセットにおけるほとんどの情報を表す、相関しない主成分（PC）変数の実質的により小さなセットへの固有ベクトル変換を用いて実行される。変数の新規のセットは、第1のPCが、オリジナルセットにおいて存在するほとんどの変化を保持しないように並べられる。

主成分ベクトルは、吸光度に関する平均値に対する直交性の回転によって変換され得、公知の波長と分析物に帰属し得る波長における吸光度の相対値との両方を得る。この分析を3つのスペクトルの領域のそれぞれから得られた情報におい

て実行し、線形アルゴリズムによって主成分ベクトルを相関し(cross-correlating)、そして干渉分析物の影響を除くために減算方法を用いることにより、システムアルゴリズムに使用して分析物濃度を決定し得る値が得られる。

多変量技術が、各スペクトル領域における特定波長の放射光の強度を特定のサンプルマトリックス（例えば、身体組織）中の分析物濃度に関連させるモデルを提供するために使用される。このモデルは2セットの例示的測定を用いて構成される。この例示的測定、第1の測定セットである、スペクトルデータ（例えば、選択された波長における放射光強度）を含む「予測セット」と、第2の測定セットである、侵襲性サンプリング技術を用いて決定される高精度の分析物濃度を含む「校正セット」とは同時に得られる。この手順は、分析物濃度の範囲にわたって実施され、校正および予測データセットを提供する。

校正セットおよび予測セットの両方において得られた測定は、例えば、ソフトウェアプログラムを開発する市販の多変量モデルの使用により、多変量分析に供され、最初のモデルを提供する。最初のモデルは予測データに適用され、侵襲性技術によって得られる値と比較され得る分析物濃度値を誘導する。上記の工程を相互に行うことによって、本発明の方法によって得られたデータの分析で使用するシステムアルゴリズムを確立するために使用され得る洗練された数学的モデルが開発される。

本発明の実施において、種々の非重複スペクトル領域からの非分析物特異的情報は、例えば、各スペクトル走査の規格化、バックグラウンドおよびベースライン干渉の減算、または不正確な測定を検出するために使用されるシグナル値の提供のために使用され得る。

身体組織サンプル中の血中分析物濃度を決定する場合、約1320~1340nmにわたるスペクトル領域でなされる測定は、範囲内に主要な吸収バンドが存在しないので、非常に影響され減衰されないシグナルを提供する。その範囲内における放射光の強度を回収し測定することによって値が得られ、この値はサンプルを照射するために使用される近赤外光の実際の強度を推定するために使用され得る。この値は、それぞれ個々の走査を規格化し、そして光源の強度の変動を補正するため

に使用され得、このことは本発明の方法を用いて得られた分析物濃度値の精度に効果を与え得た。

さらに、約1430~1450nmおよび約1930~1950nmにわたるスペクトル領域でなされる測定は、水の近赤外吸収スペクトルでの約1440および1935nmで起こる2つの優位な吸収ピークの結果として、実質的に影響のない非常に減衰されたシグナル

を提供する。それらの範囲の1つまたは両方における放射光の強度を回収し測定することによって値が得られ、この値は照射されたサンプルにより全体的に吸収されない近赤外光の強度を推定するために使用され得る。この値は、他の領域において得られた分析物特異的シグナルからのバックグラウンドまたはベースライン情報の減算および／または不正確な測定を検出するための内部参照の提供のために使用され得る。この値は、皮膚のきめおよび年齢で変化する鏡面反射によって起こるペDESTAL効果を補正するために、本発明の方法を用いて得られた各スペクトル測定値から減算され得る。

第1の領域（例えば、約1320~1340nmにわたるスペクトル領域）から得られた実質的に減衰されないシグナルの測定と第2の領域（例えば、約1430~1450nmおよび約1930~1950nmにわたるスペクトル領域）から得られた非常に減衰されたシグナルの測定とはまた、拡散反射した反射光を鏡面反射光と比較するために使用され得る。2領域におけるシグナルが相対的に比較可能な値を有する場合、組織サンプルを照射するために使用されるほとんどの放射光は皮膚表面から反射され、従って皮膚を透過して血中分析物と相互作用しないようである。この情報は、組織サンプルの適切な機器スキャンが得られないことから起こる無効な測定を確認するために使用され得る。

本発明の1つの局面において、サンプル中の分析物濃度を決定する方法が、赤外領域におけるいくつかの異なる非重複の波長領域において得られる非侵襲的な測定と、特に野外または室内の適用に適切である光学的プロセッシングシステムとを用いて提供される。この方法は一般に、以下の工程を含む：（1）近赤外領域（好ましくは、1100~3000nmにわたる）、または1100~3500nmにわたる近赤外領域および3501~5000nmにわたる中間赤外領域からのいくつかの異なる非重複の波

長領域を選択する工程であって、ここで各領域はスペクトル領域を定義する、工程、(2) 選択されたスペクトル領域を含む赤外光を用いてサンプルを照射し、スペクトルの改変された放射光(すなわち、反射光)を得る工程、(3) 改変された放射光をスペクトルの光学ろ過し、この放射光の部分を各非重複領域から単離または強調する工程、(4) 光学的にろ過された放射光の強度を、検出器を用いて収集しかつ測定する工程、および(5) 定義された数学的モデルを光学

的にろ過された放射光に適用することによって、分析物濃度が示す値を得る工程。この数学的モデルは、上記のケモメトリックス技術を用いて得られた相関アルゴリズムを含み得る。

発明の方法は、多くの分光高度計の構成を用いて実施され得る。ここで図1に関して、液体試料中の分析物の濃度を決定する1つの特定の装置は、一般に10に示される。この装置は、約1100~約5000nmの範囲の波長の複数別個の非重複領域を提供する放射光源12を含む。多くの適切な放射光源は当該分野で公知であり、本明細書中で使用され得る(例えば、妨害フィルターを横切って進む白熱光源、付属のチョッパーホイールによって変調されたハロゲン光源、レーザー光源、レーザーダイオードアレイ、または高速光放射ダイオード(LED)アレイ)。1つの特定の装置において、放射光源12は、特に約1100~1350nmの範囲の第1の波長領域、約1930~1950nmの範囲の第2の領域、そして約2000~3500nmの範囲の第3の波長領域の3つの別の領域で放射光を提供する。

装置10もまた、放射光源からの入射光を、分析物を含む試料媒体16との接触を始める試料インターフェース光学手段14を含む。試料媒体に接触した後、拡散反射光として試料から出現するスペクトル変調放射光は集められ、そして多段階フィルター手段(一般に18で示される)に送達される。

種々の構成において、試料インターフェース光学手段14は、装置10のインターフェースと媒体16との接近を可能にする(例えば、この発射は装置を試料媒体とを直接接触するように設置することによって実行される)よう設計され得、それにより放射光源を分析される試料の近傍に導く。この発射の後、反射光を光学活性手段(例えば、光収束手段またはビーム偏向光学)を用いて集められる。あるいは

は、試料インターフェース光学手段14は、遠隔装置配置および操作を可能にするように装置に接続された光ファイバーウェーブガイドを含み得る。他の構成は提供され、ここで単一の光ファイバー束が、媒体におよび媒体からの放射光を伝達するために用いられる。単一束の終端に配置された光極(optrode)は、近赤外放射光を試料媒体16に伝達し、そしてそこから束を通して装置10に直接戻るスペクトル変調放射光を受ける。サファイヤまたは高級水晶は、上記の光ファイバーウェーブガイドの光学素子として使用され得、これらの物質は近赤外スペクト

ル範囲で非常に良好な伝達特性を有する。

さらに図1に関して、試料16から出現する反射光は、多段階フィルター手段18に通じる。特に、この光は調節可能なフィルター手段20を含む第1段階に通じ、外部で生じるか、または装置10で生じた信号に対応して調節されるその吸収特性を有することが可能である。調節可能なフィルター手段は一般に、外部信号またはシステム命令により記述されるように、放射光強度を様々に減衰するために調節される吸収特性を有するスクリーンフィルター(例えば、ニュートラルフィルター)を含む。調節可能なフィルター手段20によって提供される減衰の程度は、予め決定された要素に基づいており、この要素は、調節可能なフィルターから放射される放射光が、フィルター通過する前の放射光の強度に関係なく一定値であることを保証するように選択される。

調節可能なフィルター手段20から出現する減衰された放射光は、主分析物フィルター22に伝達され、これは放射光源12により発射された波長の各別個の非重複領域からの1つ以上の波長を選択的に通過可能な光学特性を有する。主分析物フィルターを通過した波長は、分析物の濃度と相関を有するように選択される。

第2フィルター手段24は、主分析物フィルターから出現する選択的通過波長が、第2フィルター手段と相互作用するように、主分析物フィルター22に関する装置10内に配列される。第2フィルター手段は、各通過波長の強度が第2フィルター手段により減衰されるように選択された吸収特性を有する。第2フィルター手段によって提供される減衰は、例えば、ケモメトリックス技術を用いて得られる独立したセットの重み係数(weighting factor)により決定され得る。

1つの特定の構成において、重み係数は、分析物を含む試料から得られる本来のスペクトルの部分最小二乗法または主成分回帰を用いて決定される。第2フィルター手段24は、少なくとも1100~5000nmの範囲の放射光を伝達できる適切な基質層を用いて構築され得る。基質層は一般に、当該分野で従来的な1つ以上の金属および/または酸化物の層でコーティングされており、複数の第2フィルター密度を提供する。このようなコーティングは、当業者に周知の乳濁液または化学蒸着(chemical vapor deposition) (CVD)技術を用いて基質に付与され得る。別の装置では、第2フィルター手段は、光学密度のスペクトル線を有する写真マスクであり、光学密度は主成分回帰または最小二乗分析技術を用いて決定される重さ関数に比例する。

第2フィルター手段による減衰のあと、それぞれの波長は検出手段26(例えば、1つ以上の硫化鉛(PbS)検出器、ガリウムヒ素検出器など)に伝達する。約1100~約5000nmの範囲全体にわたって測定するために望ましい1つの特定の装置構成において、1つ以上のセレン化鉛(PbSe)検出器が使用され得る。

検出手段26は第2フィルター手段から放射された減衰波長を検出し、そして信号に変換する。次いでこの信号は分析物の濃度を決定するために分析物特異的アルゴリズムに適用され得る。特に、第2検出手段から得られた信号は、アナログ/デジタル変換器を用いて容易にデジタル信号に変換され得る。デジタル化された情報は、分析物の濃度を提供するために用いられるマイクロプロセッサ、または電氣的記憶手段(ここで、分析物の濃度は、表示デバイスで可視化され得、および/または出力記憶装置で記録され得る)への入力に容易に利用可能である。

別の構成において、装置10は、多段階フィルター手段18の代わりに回折格子系および線形検出アレイを含み得る。試料16から出現する反射光は、そこから個別の波長を選択的に通過させるため構成される回折格子系に通され得、ここで通過波長は分析物の濃度に特に関連する。次いで通過波長は線形検出アレイ(例えば、PbS-ベース線形検出アレイなど)に伝達される。約1100~約5000nmの範囲全体にわたって測定するための特定の用途においては、PbSe-ベース線形検出アレイが使用され得る。PbSe線形アレイは、例えば、登録商標MULTIPLEXIR™ (Graseby

Infrared, Orlando, Fla.から入手可能)で得られ得る。

上記のように、線形検出アレイは回折格子系を通過する波長を集め、そして測定し、分析物の濃度を決定するために分析物特異的アルゴリズムに適用され得る信号を提供する。

装置10は、種々の複合媒体中(例えば、多重スペクトルバックグラウンドを有する水性媒体中)の分析物の濃度を測定するために用いられ得る。1つの適用において、この装置は血中分析物濃度、特に血中有機分析物(例えば、これらに限定されないが、グルコース、尿素(BUN)、脂質、ビリルビンおよびアルコール)の濃度の決定に用いられる。血中分析物はインビトロ試料媒体(例えば、血液試料)

中に存在し得、または装置は組織中の血中分析物を測定するために用いられ得る。しかし、装置10は特に広範な用途(例えば、血中アルコールの測定、または自宅健康管理(例えば、血中グルコースの決定)での使用に適している。

図2に関して、試料中の分析物濃度の測定のための別の装置は、一般に50に指示される。この装置は、約1100~約5000nmの範囲の波長の複数別個の非重複領域を提供する放射光源52を含む。装置50もまた、放射光源からの入射光を、分析物を含む試料媒体56との接触を始める試料インターフェース光学手段54を含む。試料媒体に接触した後、拡散反射光として試料から出現するスペクトル変調放射光は集められ、そして特定の波長の光を通過させるために構成されるフィルター手段58に送達される。

操作において、入射光は放射光源52から試料インターフェース光学手段を介して試料媒体に発射される。1つの構成では、試料インターフェース光学手段は装置のインターフェースと分析される特定の試料媒体との接近を可能にするよう設計され得る。この発射の後、反射光は光学活性手段(例えば、光収束手段(すなわちレンズ)またはビーム偏向光学)を用いて集められる。試料インターフェース光学手段54は、遠隔装置配置および操作を可能にする装置50に接続された光ファイバーウェーブガイドを含み得る。上記のように、1つの別の系は単一の光ファイバー束を媒体におよび媒体からの放射光を伝達するために用いる。

反射光は、複数別個のフィルター素子( $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$ 、 $\dots$ 、 $\lambda_n$ で示される)

を含むフィルター手段58に向けられる。フィルター手段58は、選択された波長範囲群を通過させる。これは分析物特定情報、測定バックグラウンドについての情報、および機器変更または妨害効果に関する補正に用いられ得る情報を提供する。フィルター手段から出現する選択された波長は、検出器60(一般に $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $\dots$ 、 $D_n$ で示される複数別個の検出器ユニットを有する)の配置によって検出される。検出器は、フィルター手段から出現する各選択された波長範囲が単一で別個の検出器によって検出されるように配置される。適切な検出器構成は当業者に公知であり、そして例えば、PbSまたはPbSe検出器の配置を含み得る。各検出器は、検出された放射光を電気信号に変換し、これは分析物濃度を示す値を得るために用いられ得る。

検出器から得られる信号は、アナログ/デジタル変換器を用いて容易にデジタル信号(例えば、検出された波長の強度を指示するデジタル信号)に変換され得る。次いでデジタル化された情報は、さらなる処理のためのマイクロプロセッサへの入力に利用可能であり(例えば、システムアルゴリズムに適用される)、またこの情報は、電気的表示手段を介して可視化され得る。各別個の検出器から得られたアナログ信号は、デジタル形態への変換のためにアナログ/デジタル(A/D)変換器に伝達される。アナログ信号は、当該分野で公知の技術を用いて、変換前に予め増幅され得る。次いでA/D変換器からのデジタル情報は、分析物に関して特異的なシステムアルゴリズムを用いて分析物濃度を計算するために、マイクロプロセッサに容易に入力される。マイクロプロセッサは、検出された信号に対してケモメトリックスアルゴリズムを適用することにより、分析物濃度を計算する。分析物特異的なアルゴリズムは、反復較正および統計学的モデリング技術(例えば、上記のケモメトリックス的方法)を用いて決定され得る。

本発明の実施では、フィルター手段58は、通過波長と分析物の濃度の強化された関係を与える能力のある吸収特性を有する少なくとも1つの分離フィルター要素を含むように構成され得る。特に、フィルター手段は、測定された通過波長の強度を、例えば、ケモメトリックス技術を用いて導出される独立した重み係数セットによって弱める1つ以上のフィルター要素を含み得る。そのような重み係数



は、分析物を含むサンプルから得られる元のスペクトルの部分最小二乗法または主成分回帰を用いて、導出され得る。

もう一つの別の構成では、フィルター手段58は、二段フィルターを含む。第一段は、サンプルから反射される弱められた放射光から選択された波長範囲の群を選択的に通過するよう構成される複数の部品を含む。選択的通過波長は、分析物—特定情報、バックグラウンドの測定についての情報、および装置変更または界面の影響を修正するのに用いられ得る情報を含む。フィルターの第2段は、第1段に直接隣接して配置され、そして第1段から現われる各々の通過波長の強度を弱めるように働く。2段フィルター手段の第2段は、フィルターの第1段から現われる各通過波長の強度を等しく弱めるに十分な単調な吸収スペクトルを有するニュートラルフィルターであり得る。

装置50は、種々の複雑な媒体中に存在する目的の1つ以上の分析物（例えば、複雑なスペクトルバックグラウンドを有する水性媒体中）の濃度を確かめるのに使用され得る。特に、該装置は、血液分析物濃度、特に有機血液分析物（例えば、限定はしないが、グルコース、尿素（BUN）、脂質、ビリルビンおよびアルコール）の測定に使用され得る。上記のように、血液分析物濃度の分析は、インビトロ試料を用いて行われ得、あるいは、分析は、組織の近赤外走査（例えば、前腕組織走査から得られる反射測定）を用いて実行され得る。

装置50が、組織供給源から血液分析物測定を得るのに使用される場合、供給源52から、試料界面光学手段54を経て放射される入射光は、組織の皮膚表面上（例えば、被検者の前腕）に衝突するようにされる。試料界面光学手段は、放射光を、それが、表面近くの組織物質によって吸収され、拡散放射光として反射されるように、組織に向かう角度で向ける。入射光は、血液および組織構成要素によって、赤外吸収の結果として、スペクトル的に修飾される。入射近赤外放射光の一部は、組織供給源内に存在する血液構成成分から吸収、分散、拡散および反射される。このスペクトル的に修飾された放射光は、各々の光学活性な血液構成成分に特定の情報を含む。

装置50を用いる血液グルコースレベルの決定では、血液グルコース分子の振動

運動が拡散反射近赤外放射光を用いて検出され得、そして測定され得る。振動運動は、グルコース分子の回転および移動の両方の運動を含み、倍音振動および結合振動を含む。これらの運動のうち、倍音振動は属音であり、約1670~1690nmの範囲で起こる。グルコース結合振動バンドは、約2120~2280nmの範囲で起こる。グルコースは、約1320~1340nmの近赤外範囲に重要な光学活性を有さない。

従って、装置50は、4つの別個の部品を有するフィルター手段58を含み得る。ここで第1の部品は、約1300~1360nmの範囲中の波長の範囲から、反射光を通過するように配置され、第2の部品は、約1430~1450nmまたは約1930~1950nmのどちらかの範囲中の波長領域から、反射光を通過するように配置され、第3の部品は、約1670~1690nmの範囲中の波長領域から、反射光を通過するように配置され、そして第4の部品は、約2120~2280nmの範囲中の波長領域から、反射光を通過するように配置される。

フィルター手段の第3および第4の部品を通過する波長の強度は、分析物—特定情報を含む。上記のように、第3および第4のフィルター部品は、組織試料中に存在するグルコースの濃度と通過放射光の関係を強化する重み係数を含むよう配置され得る。フィルターの第1の部品から得られる情報は、各々の測定でのバックグラウンドのスペクトル寄与を評価するために使用され得、そしてそのように、第3および第4のフィルター部品から得られる測定を修正または標準化するために使用され得る。第2のフィルター部品から得られるシグナル（水の吸収情報）は、例えば、組織試料の適した装置使用走査を得ることの失敗から生じる、効果のない測定を識別するために、内部チェックとして使用され得るか、または、該情報は、第3および第4のフィルター部品から得られる測定での温度変化を修正するために、使用され得る。

本発明は、その好ましい特定の実施態様に関して、記載されているけれども、以上の記載および以下の実施例は、例証することを意図しており、本発明の範囲を制限しないことが理解されるべきである。本発明の範囲内の他の局面、利益および変形が、本発明が関与する当業者に明白である。

#### 実施例

非侵襲性グルコース測定が、本発明の方法を用いて得られた。特に、約1100nm～3500nmの近赤外領域での反射光学測定が実行された。タングステン-水銀 (W-Hg) 放射光供給源、硫化鉛 (PbS) 検出器、および走査速度nm/0.4秒を有する装置を用いるスペクトル走査が、ボランティアの被験者の前腕から集められた。

多くの特定のスペクトル範囲が、前腕組織走査からのグルコース濃度を決定するのに使用され得る情報を含むものとして同定された。インビトロ血液グルコース濃度測定を侵襲的に得られるのと並行して、特定の領域がインビボグルコース耐性研究から決定された。特に、インビボ耐性研究の間に採取された時間依存走査を図3で記述した。図3に見られるように、約2120～2180nmの範囲にわたる反射強度差における著しい変化が、研究の時間経過の間に記録された。これらの変化は、耐性試験の間の血液グルコースレベルの増加と直線関係で増加し、2120～2180nmの範囲がグルコース特異的スペクトルの情報を含むことを示す。

一端、特定のスペクトル範囲が同定されると、4つの別個のスペクトル範囲からの情報を用いて、非侵襲性グルコース測定が得られる。第1のスペクトル範囲は、約1320～1340nmで起こる放射光を含む。この範囲は、非常に高度に反射されたシグナルを与え、そしてこの範囲内に、主なグルコース吸収バンドは無い。第1のスペクトル範囲から得られる情報は、放射光供給源および機械的な振動による変動を修正するために、各々の個々の走査を標準化するのに使用され得る。

第2のスペクトル範囲は、約1440～1460nm、または約1940～1960nmのどちらかで起こる放射光を含んだ。これらの範囲は、拡散反射光を弱める水バンドの高吸収に起因する、実質的に非反射のシグナルを与える。これらの範囲から得られる情報は、他の測定からのバックグラウンドおよびベースラインの差し引きに使用され得る。これらの測定は、鏡面反射シグナル値によって引き起こされる変動を考慮するための基礎的調整を可能にする。

第3の範囲は、約1670～1690nmで起こる放射光を含んだ。この範囲は、グルコース振動倍音バンドの存在に起因する分析物-特定情報を与える。

第4の範囲は、約2120～2280nmで起こる放射光を含んだ。この範囲は、グルコース結合振動バンドに起因する分析物特異的情報を与える。

第1の範囲から得られるシグナルは、他の領域のシグナルを標準化するのに、使用された。この方法は、各々のスペクトル走査で繰り返される際、光供給源変更に関連する問題を除去し、そして、内部参照を与えるのに役立つ。従って、光学界面（例えば、被検体の配置）の違いによって引き起こされる測定変動は、実質的に低減される。

バックグラウンド情報は、第3および第4の分析物特異的範囲で得られたシグナルから第2の範囲で得られたシグナルを差し引きすることによって、除去された。この様式では、皮膚組織および年齢で変わる鏡面反射によって引き起こされる基礎的効果が修正された。

標準化され、そしてベースライン修正された第3および第4の範囲からのシグナルは、分析ケモメトリックス分析に適用された。図4は、第2および第3の範囲中のシグナル間の標準化された相違を記述する。

図4で記述された結果によってわかり得るように、血液グルコースレベルの増加は、2つの範囲間のシグナル差の増加をもたらす。

【図1】

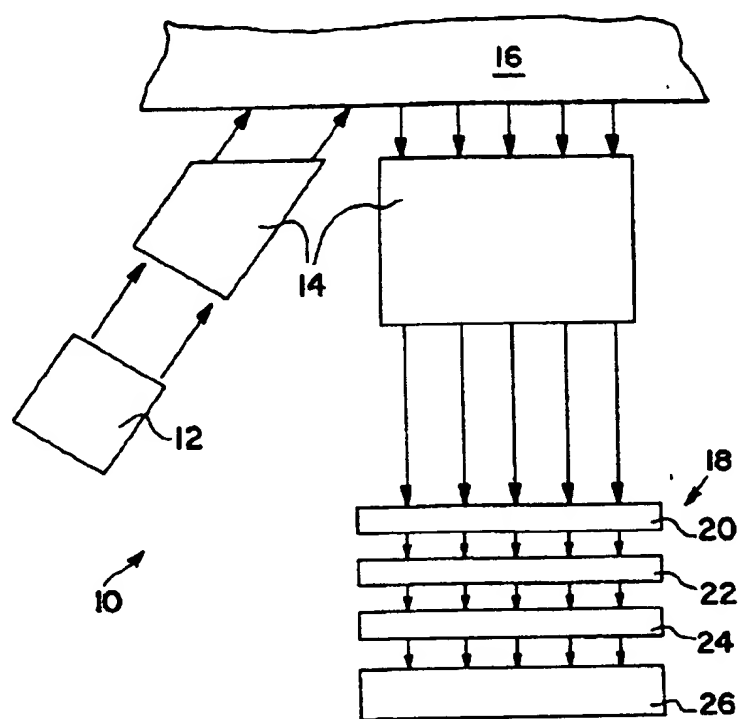


FIG. 1

【図 2】

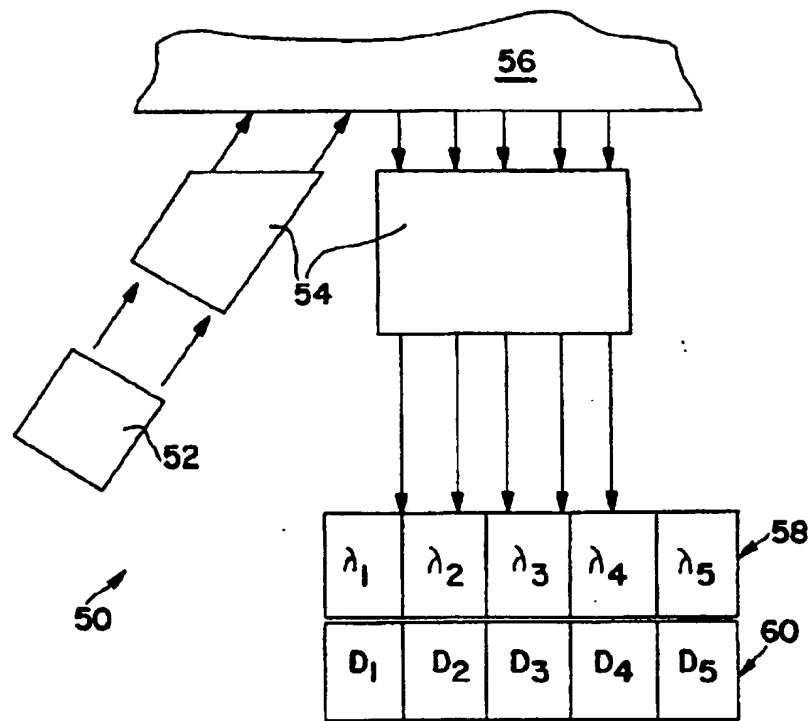


FIG. 2

【図3】

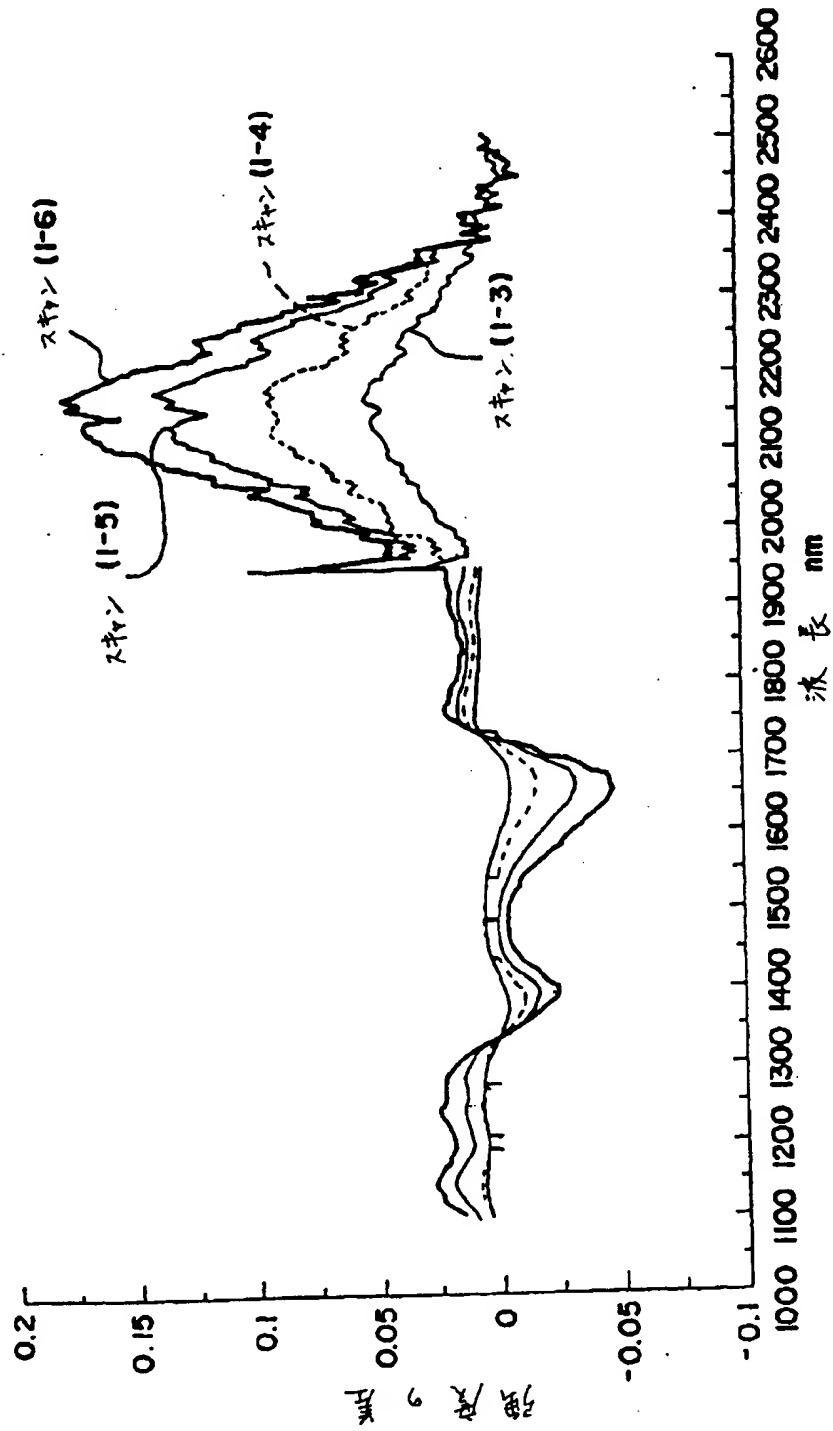


FIG. 3

【図4】

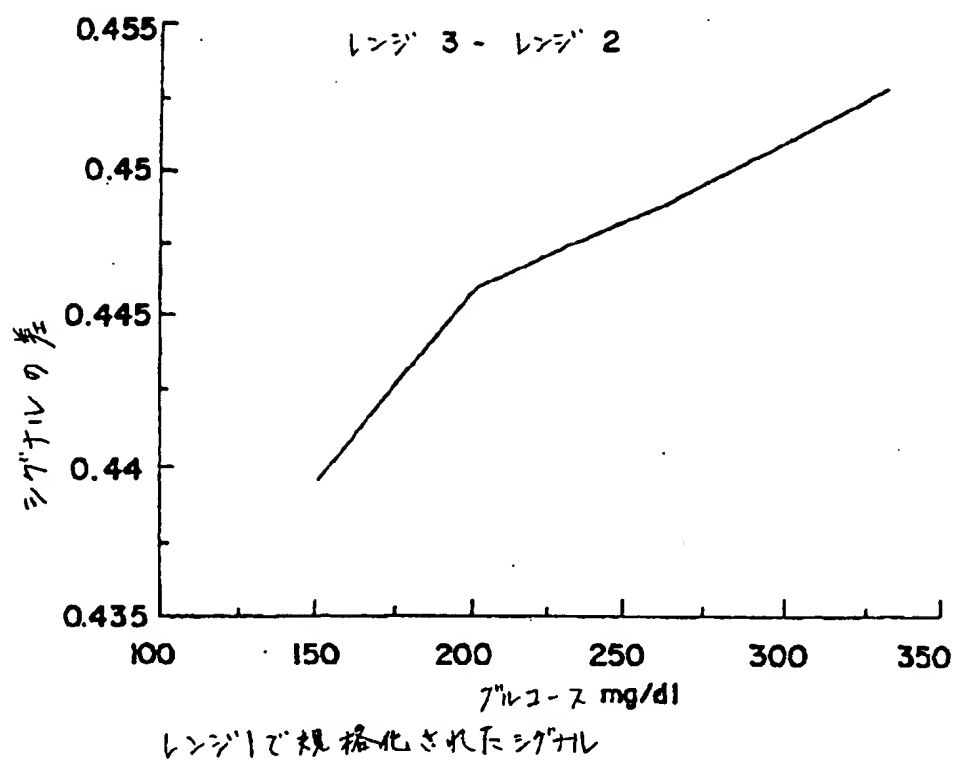


FIG. 4



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/US 97/01369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 G01N21/35 G01N21/31 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 242 682 A (RICHARDSON JOHN ET AL) 7 September 1993 cited in the application see column 4, line 47 - column 6, line 62	9
Y A	---	1-4,6 18,22, 23,26,32
Y	DE 22 55 300 A (SIEMENS AG) 22 May 1974 see page 6, paragraph 2 - page 8, paragraph 2 see figure 1	1-4,6
X	DE 43 39 067 A (JENOPTIK JENA GMBH) 18 May 1995 see claims 1,3,10,11,15-18; figures	36
Y A	---	37 1,4,6-8
	---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 June 1997

Date of mailing of the international search report

11. 06. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Krametz, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 97/01369

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 360 004 A (PURDY DAVID L ET AL) 1 November 1994 cited in the application see column 2, line 55 - column 3, line 32 see column 5, line 34 - column 6, line 68	37
A	---	1-8,18, 24,26,33
A	US 4 882 492 A (SCHLAGER KENNETH J) 21 November 1989  see column 2, line 59 - column 3, line 36 see column 3, line 46 - column 5, line 19 see figure 1	1,2,5-9, 18,24, 33,37
A	---	1,3,6-9, 22,23
A	EP 0 631 137 A (STARK EDWARD W) 28 December 1994 see page 3, line 24 - page 5, line 17 ---	1-3,6-9, 18,26
A	EP 0 226 822 A (HELLIGE GMBH) 1 July 1987  see page 4, line 21 - page 8, line 7 see figure 1 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC1/US 97/01369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5242602 A	07-09-93	AU 3319793 A	09-09-93
		BR 9300730 A	08-09-93
		CA 2090820 A	05-09-93
		CN 1079301 A	08-12-93
		EP 0559305 A	08-09-93
		JP 6066718 A	11-03-94
		NZ 245904 A	28-03-95
		ZA 9301218 A	17-09-93
DE 2255300 A	22-05-74	NONE	
DE 4339067 A	18-05-95	WO 9513739 A	26-05-95
		EP 0679064 A	02-11-95
US 5360004 A	01-11-94	US 5379764 A	10-01-95
		WO 9613202 A	09-05-96
		AU 6186494 A	10-11-94
		CA 2123152 A	08-11-94
		EP 0623307 A	09-11-94
		JP 7132120 A	23-05-95
		WO 9613204 A	09-05-96
		AU 8094894 A	23-05-96
US 4882492 A	21-11-89	NONE	
EP 0631137 A	28-12-94	NONE	
EP 0226822 A	01-07-87	DE 3541165 A	27-05-87

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN

(72)発明者 カリル, ガマル

アメリカ合衆国 ワシントン 98008, レ  
ッドモンド, エヌ. イー. 24ティーエイチ  
ストリート 17717